

## Vino i ljudsko zdravlje

ŽELJAN MALEŠ<sup>1</sup>, DINKO ŠOIĆ<sup>2</sup>, MARIN TUŠINEC<sup>2</sup>, MIRZA BOJIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmaceutsku botaniku, Schrottova 39, 10 000 Zagreb,

<sup>2</sup>Studenti 4. godine studija farmacije Sveučilišta u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb,

<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmaceutsku kemiju, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

### Uvod

Čovječanstvo je vinu oduvijek pripisivalo značajke koje znatno nadilaze obilježja običnog alkoholnog pića: smatrano je darom bogova, služilo je kao znak društvenog položaja te postalo sinonimom za civilizaciju i profinjenost. Odavno je uočen njegov pozitivan učinak na um, pa je ispijano kao okrpja i utjeha od svekolikih patnji, ali i kao stimulans koji podiže raspoloženje i potiče razmišljanje. Upravo je zbog takvih osobina vino bilo neizostavan dio grčke kulture koja je, temeljena na hedonizmu i filozofskom propitivanju, upravo u njemu pronašla svoje idealno utjelovljenje. Taj će se prestižan status vina zahvaljujući iznimnim grčkim intelektualnim postignućima zadržati sve do danas (1, 2).

Jednim od najranije napisanih dokumenata u kojemu se spominje vino s razlogom se smatra Biblija, u kojoj se to piće spominje približno 450 puta. U Starom se zavjetu tako navodi da je upravo Noa nakon velikog potopa zasadio vinograd i time postao prvi vinogradar, ali i prvi koji je osjetio negativne posljedice njegove prevelike potrošnje. Početak proizvodnje vina potječe iz razdoblja neolitika, između devetog i četvrtog tisućljeća pr. Kr., i to na obroncima Kavkaza, na području današnje Armenije, Gruzije i sjevernog Irana. Proizvodnji vina pridonio je izum lončarstva koje je omogućilo njegovo skladištenje, a samim time i dovoljno dugu i uspješnu fermentaciju grožđa. Naime, vino nastaje fermentacijom soka zgnječenog grožđa tijekom koje kvasčeve gljivice prisutne na bobama pretvaraju šećere iz soka u alkohol, pa je tako prvo vino zapravo dobiveno pokušajem dugotrajnog skladištenja grožđa u lončarskim posudama. Upravo se u to vrijeme neolitika događa i prijelaz na sjedilački

način života koji omogućuje uzgoj samonikle euroazijske vrste vinove loze *Vitis vinifera* L. subsp. *sylvestris* (Gmelin) Hegi, odnosno njezino godišnje orezivanje da bi uopće urodila plodom. Iz spomenute samonikle vrste razvile su se sve danas poznate sorte vinove loze, a njena je kultivacija omogućila čovjeku da napusti svoj dotadašnji nomadski život i počne gradnju stalnih naselja i uživanje u vinu (1, 2).

Tijekom godina vino se iz domovine Kavkaza polako počelo širiti na jug, preko Levanta (današnja Sirija, Jordan, Libanon i Izrael) prema Egiptu, te na zapad, prema Anatoliji i Grčkoj. Dok je vino u Egiptu bilo rezervirano za faraone i ostalu elitu, u antičkoj je Grčkoj vino postalo omiljeno piće svih društvenih slojeva. Kakvu je važnu ulogu vino tada imalo najbolje pokazuju riječi grčkog pisca i povjesničara Tukidida iz 5. stoljeća pr. Kr. prema kojima su »narodi Sredozemlja prestali biti barbari kad su naučili uzgajati vinovu lozu i maslinu«. Stari su Grci vino redovito ispijali na tzv. simpozijima, gozbama koja su bila mjesta za neobavezno, ali i natjecateljsko druženje u kojemu bi sudionici pokušali pobijediti u raspravama, pjesništvu i govorništvu. Intelektualnoj atmosferi simpozija savršeno je pristajala profinjenost vina, a i danas se često poslužuje na stručnim skupovima, koji se po uzoru na Grke nazivaju simpoziji. Zanimljivo je da se grčki pristup vinu razlikuje od današnjeg po običaju miješanja vina s vodom koje se provodilo u posebnim posudama, tzv. kraterima (slika 1.) (3). Naime, vjerovalo se da samo Dioniz, bog vina i veselja, može piti čisto vino, dok se ta navika među smrtnicima smatrala barbarskom. Na taj su način Grci produživali uživanje i odgađali nastup pijanstva, a sve s ciljem održavanja vlastite slike visoke civiliziranosti (1, 2).



**Slika 1.** Posuda za miješanje vina i vode, tzv. krater (3)

Ime vino potječe od latinske riječi *viere* koja znači vijugati, izvijati se – opisujući pritom uvijenu biljku vinove loze od koje se dobiva. Vinova loza (*Vitis vinifera* L.) (slika 2.) (4), trajna je dvodomna listopadna penjačica iz porodice Vitaceae koja je u narodu poznata i pod nazivima loza, trs, čokot ili vinjaga. Naraste i do 20 metara, a crvenosmeđe ili tamnožute grane penju se po drveću i grmlju pomoću posebnih preobrazbi stabljike, tzv. vitica, koje se nalaze nasuprot listovima. Listovi su dlanasto razdijeljeni na 3–5 nejednako nazubljenih režnjeva, na naličju dlakavih te smještenih na dugačkim peteljčkama. Dvospolni cvjetovi su mali i neugledni, zelenkaste boje i skupljeni u metličaste cvatove koji se razvijaju u lipnju. Plodovi su okruglaste bobice koje dozrijevaju u kolovozu i rujnu, slatkokiselkastog okusa i boje ovisne o sorti, a svaka bobica sadrži 2–3 sitne sjemenke. Iako su prvotno stanište samonikle loze bile vlažne šume i obale rijeka i potoka, danas se uzgaja posvuda u čitavom svijetu. Tijekom stoljetnog uzgoja nastao je velik broj sorti, približno 10 000, a u Hrvatskoj ih je 130 autohtono (5–10).



**Slika 2.** Ilustracija vrste *Vitis vinifera* L., Vitaceae (4)

Brojni zapisi raznih korištenja vinove loze u medicinske svrhe nalaze se na glinenim pločicama Sumerana, papirusu Egipćana te zapisima proslavljenih antičkih liječnika Hipokrata i Galena. Hipokrat, otac medicine podučavao je da je »vino čudesno za bolesnog i zdravog, pod uvjetom da se uzima u pravo vrijeme i pravoj količini«. Galen je pak upravo na vinu temeljio svoj tzv. terijak, univerzalni protuotrov i lijek za sve, koji je pripremao za cara Marka Aurelija. Osim zbog okrepljujućeg djelovanja njezinih plodova, vinova je loza izrazito cijenjena i zbog listova i sjemenaka koje uz samo vino, također imaju ljekovita svojstva (1, 2).

Sjemenke djeluju antioksidativno te se od njih izrađuje hladno prešano ulje cijenjeno u kozmetici. Blijedozelene je boje te smanjuje prekomjerno lučenje sebuma iz žlijezda lojnica, pa je stoga vrlo pogodno za liječenje masne kože. Sjemenke pokazuju adstringentno i protuupalno djelovanje. Listovi blagotvorno djeluju na vensku i arterijsku cirkulaciju pa ih oficinalna monografija

preporučuje za liječenje proširenih vena i umornih nogu, slabe prokrvljenosti i ispucalih kapilara, ali i u liječenju tegoba uzrokovanih hemoroidima. Skupljaju se u jesen kada sadrže najveću količinu trjeslovina i antocijana. Mladi listovi imaju ulogu i u kulinarstvu, te najčešće služe za pripremu sarme (slika 3.) (11).

Plodovi su vrlo ukusni i osvježavajući u svježem stanju, ali često se i suše za dobivanje grožđica, odnosno cveba. Bogati su flavonoidima i to prvenstveno antocijanima, osobito plodovi crnog grožđa, te vinskiom i drugim fenolnim kiselinama, ali i posebnom vrstom fenola, tzv. resveratrolom. Ta tvar spada u skupinu fitoestrogena, a u najvećoj količini se nalazi na površini egzokarpa plodova te štiti grožđe od plijesni (5–10, 12, 13).



**Slika 3.** Listovi vinove loze u kulinarstvu (11)

### Farmakološki učinci vina

Kardiovaskularne bolesti čine najveći mortalitetni i morbiditetni čimbenik društava suvremenog doba, a povezane su s nakupljanjem rizičnih čimbenika karakterističnih za današnji način života, poput pušenja, nepravilne prehrane te nedostatka fizičke aktivnosti. Rizik kardiovaskularnih bolesti dugo se vremena usko povezivao sa serumskim razinama kolesterola, no u posljednje vrijeme naglasak se stavlja na reaktivne kisikove i dušikove spojeve kao generatore oksidativnog stresa i ključne čimbenike u etiologiji te patologiji tih stanja (14–16).

Brojna epidemiološka istraživanja uputila su na povezanost između umjerene dnevne konzumacije vina (posebice crnog) te nižeg rizika kardiovaskularnih bolesti. Ta se povezanost naziva »francuskim paradoksom«, a pripisuje se visokim koncentracijama polifenola unutar vinske smjese. Najznačajnije polifenolne sastavnice su flavonoidi, a različiti su mehanizmi kojima pridonose ukupnom zdravstvenom boljitku (16–18).

Polifenoli pokazuju jako antioksidativno djelovanje, a ukupni porast antioksidansa u krvi uslijed dugotrajnije umjerene potrošnje vina dokazali su Micallef i suradnici (19). U skladu s teorijom o reaktivnim kisikovim i dušikovim spojevima kao uzročnicima kardiovaskularnih bolesti, slijedi logična

mehanicistička pretpostavka o sastavnicama vina kao mogućim kardioprotektivnim agensima. Bitno je napomenuti da su analitička istraživanja pokazala prosječno viši polifenolni sastav te antioksidativno djelovanje organski proizvedenih hrvatskih vina prema onima proizvedenim konvencionalnim enološkim postupcima (20).

Uočena je povećana količina lipoproteina velike gustoće (HDL) u krvi osoba koje konzumiraju vino svaki dan. Preciznije, Rimm i sur. (21) utvrdili su povećanje koncentracije HDL-a za 0,004 mmol/L za svaki gram alkohola unesen dnevno. Mnoga su istraživanja pokazala da je koncentracija HDL-a u krvi obrnuto proporcionalna riziku pojave kardiovaskularnih bolesti. Razlog tome je u nekoliko biokemijskih značajki HDL-a: osim što potiče refluks kolesterola iz makrofaga arterijskih stijenki, HDL koči oksidativnu preinaku lipoproteina niske gustoće (LDL), vaskularnu upalu i trombozu, a potiče angiogenezu (18, 21, 22).

S obzirom da vino čini smjesu različitih organskih i anorganskih sastavnica, logično se postavlja pitanje o sastavnici, uzročniku ovakvih značajnih promjena razina krvnog HDL-a. Hansen i sur. (23) dokazali su da je etanol glavni čimbenik u ovakvim kvantitativnim lipoproteinskim promjenama, iako valja napomenuti da doprinos fenolnih sastavnica se ne smije zanemariti (24).

Smatra se da pozitivan učinak etanola i polifenola na omjer lipoproteina visoke i niske gustoće približno upola pridonosi ukupnom kardioprotektivnom svojstvu vinskih napitaka, dok je preostala polovina rezultat antiagregacijskog djelovanja vinskih sastavnica na humane trombocite. Agregacija trombocita nastupa aktivacijom izazvanom nekim od brojnih stimulirajućih čimbenika, a *in vitro* su istraživanja pokazala da je etanol inhibitor koagulacijskih puteva stimuliranih kolagenom, trombinom, ADP-om i adrenalinom. Biokemijski učinak etanola na agregacijski put rezultat je inhibitornog djelovanja na trombocitnu fosfolipazu A<sub>2</sub>, koja hidrolizom fosfolipida membrane stvara arahidon-sku kiselinu, prethodnicu protrombotske molekule tromboksana A<sub>2</sub> (25–27).

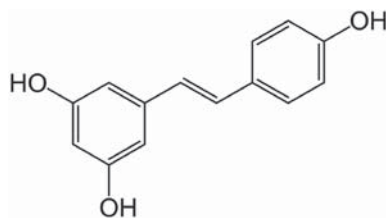
Antiagregacijskom učinku vina, osim etanola, uvelike pridonose i u vinu prisutne polifenolne sastavnice, od kojih valja izdvojiti flavonoide i fitoaleksin resveratrol (25). Antitrombocitna svojstva flavonoida pripisuju se djelovanju na vaskularni endotel i posljedično povećanoj proizvodnji prostaciklina, koji stimulacijom sinteze cikličkog AMP-a zaustavlja ekspresiju trombocitnih GPIIb/IIIa receptora (28, 29). Glikoproteini IIb/IIIa trombocitni su receptori integrinskog tipa visokog afiniteta za fibrinogen i von Willebrandov čimbenik te aktivacijom istih kreće agregacijska kaskada, stoga inhibitorni agensi poput flavonoida predstavljaju obećavajuće rješenje u borbi protiv trombozom uzrokovanih kardiovaskularnih incidenata (30).



Istraživanja pokazuju i učinak polifenolnih sastavnica na povećanu ekspresiju gena za posljedičnu transkripciju endotelne sintaze dušikovog oksida, koji je jedan od najbitnijih tjelesnih vazodilatatora. Pored toga, uzročnik je i smanjenja koronarnog vaskularnog otpora, potražnje miokarda za kisikom te općenito poboljšanja metaboličkih funkcija (18, 31, 32).

Zanimljiv je fiziološki fenomen, jaki trombocitni skok kojeg po prestanku konzumacije alkohola često dožive liječeni alkoholičari, a koji može dovesti do infarkta miokarda i iznenadnih smrtnih slučajeva. Za vrijeme kroničnog uzimanja alkohola agregacija trombocita je potisnuta, no nakon prestanka konzumacije, dijagnoza trombocitoze zabilježena je kod nemalog broja pacijenata. Ipak, istraživanja pokazuju da se takav fenomen ne bilježi nakon prestanka konzumacije vina, a pretpostavka je da su za protektivna svojstva u tom slučaju odgovorne u piću prisutne trjeslovine, a niže koncentracije lipidnih peroksida dokazane u laboratorijskih štakora ukazuju na inhibicijsko djelovanje polifenola protiv lipidne peroksidacije uzrokovane alkoholom (25, 33, 34).

Valja naglasiti da je jedna od najbitnijih polifenolnih sastavnica više puta spominjani resveratrol, fitoaleksin koji se ubraja u skupinu stilbenoida (slika 4.) (35). Mnoga istraživanja, kako *in vitro*, tako i *in vivo*, pokazala su njegovu blagotvornost na kardiovaskularni sustav, ali i na učinke u borbi protiv malignih oboljenja, Alzheimerove bolesti, dijabetesa, upalnih procesa i infekcija (18, 36).



Slika 4. Struktura resveratrola (35)

Iako je kardioprotektivno djelovanje vina jedno od najispitivanijih i klinički dokazano, vino ima i niz drugih učinaka poput antitumorskog, antidijabetskog, hormonalnog, antimikrobnog i drugih (37). Na uzorcima voćnih vina iz Hrvatske, Ljevar i sur. (38) su pokazali antitumorski učinak na staničnim kulturama karcinoma dojke (MCF-7), kolona (CaCo-2) i cerviksa (HeLa). Ipak, valja imati na umu da se visoke količine alkohola smatraju uzročnikom nekih oblika raka npr. karcinoma dojke (37). Već spomenuti resveratrol ima i fitoestrogeno djelovanje te bi se potencijalno mogao primjenjivati u hormonskoj terapiji (39). Problem predstavlja činjenica da resveratrol kao i drugi estrogени mogu stimulirati nastanak karcinoma dojke (37). Crveno vino i polifenoli iz vina smanjuju glikemiju i konzumaciju hrane na životinjskim modelima te također smanjuju stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta, snižavaju krvni tlak i srčanu hipertrofiju (40). Katalinić i sur. (41) su na uzorcima hrvatskih vina

pokazali antibakterijsko djelovanje na patogene *Salmonella infantis* i *Campylobacter coli*. Iako se većina učinaka pripisuje flavonoidima, fenolne kiseline iz vina također imaju vazodilatacijski učinak (42).

Iz svega navedenog vidljivo je da umjerena konzumacija crnoga vina može pridonijeti određenim zdravstvenim učincima, s naglaskom na zdravlje kardiovaskularnog sustava. Ipak, valja napomenuti da opće suglasnosti znanstvene zajednice nema, a nit vodilja ostaju uglavnom epidemiološka opažanja poput francuskog paradoksa, koja iz dana u dana potiču znanstvenike ka daljnjem proučavanju vina i sekundarnih biljnih metabolita te njihovom utjecaju na cjelokupno ljudsko zdravlje. Fiziološki su mehanizmi djelovanja većinom i dalje nerazjašnjeni, a potencijalno sinergističko djelovanje velikog broja vin-skih sastavnica svakako uvijek treba imati na umu.

## Wine and human health

Ž. Maleš, D. Šoić, M. Tušinec, M. Bojić

### *Abstract*

History of wine consumption begins in prehistoric periods; a vast majority of early nations was giving divine status to one of the most popular alcoholic drinks, simply made by fermentation of *Vitis vinifera* grapes. Nowadays, a unique consensus on the harmfulness of alcohol consumption exists among whole scientific society, but wine stays an exception. Numerous epidemiological studies are showing its tremendous benefit on consumer's cardiovascular health status, and numerous *in vitro* studies show antimicrobial, anticancer, antidiabetic, hormonal and other beneficial biological effects. Researchers are attributing healing properties of wine to its high content of herbal secondary metabolites, like tannins and polyphenols with the emphasis on phytoalexin resveratrol. However, it is still hard to determine the exact physiological mechanisms of those presumably beneficial compounds and therefore, more effort in new sophisticated research is required.

1. Benašić Z. Kako je vino osvojilo svijet. Đakovo: PAUK Cerna, 2007.
2. Standage T. A history of the world in 6 glasses. New York: Walker Publishing Company, 2006.
3. <http://www.nationalgeographic.com/content/dam/archaeologyandhistory/rights-exempt/history-magazine/2017/01-02/greek-symposia/symposia-wine-krater-black.adapt.710.1.jpg>, datum pristupa: 12.5.2017.
4. <http://www.pfaf.org/Admin/PlantImages/VitisVinifera.jpg>, datum pristupa: 15.5.2017.
5. Bučar M. Medonosne biljke kontinentalne Hrvatske. Petrinja: Matica hrvatska, 2008.
6. Grlić Lj. Enciklopedija samoniklog jestivog bilja. Zagreb: August Cesarec, 1990.
7. Grieve M. A Modern Herbal. New York: Dover Publications, 1971.
8. <http://www.plantea.com.hr/vinova-loza/>, datum pristupa: 15.5.2017.
9. Marković S. Fitoaromaterapija. Zagreb: Centar Cedrus, 2005.
10. Umeljčić V. Atlas medonosnog bilja. Split: I. Borković, 2004.
11. [https://en.wikipedia.org/wiki/File:Armenian\\_dolma.jpeg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Armenian_dolma.jpeg), datum pristupa: 17.5.2017.
12. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/01/WC500100391.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500100391.pdf), datum pristupa: 16.5.2017.
13. Medić-Šarić M, Bojić M, Rastija V, Cvek J. Polyphenolic Profiling of Croatian Propolis and Wine. Food Technol Biotechnol. 2013; 51:159–170.
14. Feng H, Li Z. Redox Roles of Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Diseases. Int J Mol Sci. 2015; 16:27770–27780.
15. Saleem TSM, Basha SD. Red wine: A drink to your heart. J Cardiovasc Dis Res. 2010; 1:171–176.
16. Medić-Šarić M, Rastija V, Bojić M, Maleš Ž. From functional food to medicinal product: Systematic approach in analysis of polyphenolics from propolis and wine. Nutr J. 2009; 8:33.
17. Cordova AC, Sumpio BE. Polyphenols are medicine: Is it time to prescribe red wine for our patients? Int J Angiol. 2009; 18:111–117.
18. Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. Exp Clin Cardiol. 2006; 11:217–225.
19. Micallef M, Lexis L, Lewandowski P. Red wine consumption increases antioxidant status and decreases oxidative stress in the circulation of both young and old humans. Nutr J. 2007; 24:27.
20. Vinković Vreck I, Bojić M, Žuntar I, Mendaš G, Medić-Šarić M. Phenol content, antioxidant activity and metal composition of Croatian wines deriving from organically and conventionally grown grapes. Food Chem. 2011; 354–361.
21. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ. 1999; 319:1523–1528.



22. Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res.* 2014; 55:168–179.
23. Hansen AS, Marckmann P, Dragsted LO, Finné Nielsen IL, Nielsen SE, Grønbaek M. Effect of red wine and red grape extract on blood lipids, haemostatic factors, and other risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59:449–455.
24. Bojić M, Debeljak Ž, Medić-Šarić M, Tomičić M. Interference of selected flavonoid aglycons in platelet aggregation assays. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50:1403–1408.
25. Ruf JC. Alcohol, wine and platelet function. *Biol Res.* 2004; 37:209–215.
26. Fitzgerald GA. Mechanisms of platelet activation: Thromboxane A2 as an amplifying signal for other agonists. *Am J Cardiol.* 1991; 68:11–15.
27. [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/40/Eicosanoid\\_synthesis.svg/320px-Eicosanoid\\_synthesis.svg.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/40/Eicosanoid_synthesis.svg/320px-Eicosanoid_synthesis.svg.png), datum pristupa: 18.5.2017.
28. Bojić M, Debeljak Ž, Tomičić M, Medić-Šarić M, Tomić S. Evaluation of antiaggregatory activity of flavonoid aglycone series. *Nutr J.* 2011; 10:73.
29. Akhlagi M, Bandy B. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol.* 2009; 46:309–317.
30. Fullard JF. The role of the platelet glycoprotein IIb/IIIa in thrombosis and haemostasis. *Curr Pharm Des.* 2004; 10:1567–1576.
31. da Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37:1275–1295.
32. Wallerath T, Poleo D, Li H, Förstermann U. Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase: a mechanism that may contribute to its beneficial cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:471–478.
33. Fink R, Hutton RA. Changes in the blood platelets of alcoholics during alcohol withdrawal. *Am J Clin Pathol.* 1983; 36:337–340.
34. Ruf JC, Berger JL, Renaud S. Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking in rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15:140–144.35. <https://en.wikipedia.org/wiki/Resveratrol#/media/File:Resveratrol.svg>, datum pristupa: 18.5.2017.
36. Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1215:161–169.
37. Rastija V. An Overview of Innovations in Analysis and Beneficial Health Effects of Wine Polyphenols. *Mini Rev Med Chem.* 2011; 11:1256–1267.
38. Ljevar A, Ćurko N, Tomašević M, Radošević K, Gaurina Srček V, Kovačević Ganić K. Phenolic Composition, Antioxidant Capacity and *in vitro* Cytotoxicity Assessment of Fruit Wines. *Food Technol Biotechnol.* 2016; 54:145–155.
39. Monteiro R, Faria A, Mateus N, Calhau C, Azevedo I. Red wine interferes with oestrogen signalling in rat hippocampus. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 111:74–79.
40. Al-Awwadi N, Azay J, Poucheret P, Cassanas G, Krosniak M, Auger C, Gasc F, Rouanet JM, Cros G, Teissèdre PL. Red wine polyphenols alone or in association

with ethanol prevent hypertension, cardiac hypertrophy, and production of reactive oxygen species in the insulin-resistant fructose-fed rat. *J Agric Food Chem.* 2004; 52:1008–1016.

41. Katalinić V, Smole Možina S, Skroza D, Generalić I, Abramović H, Miloš M, Ljubenković I, Piskernik S, Pezo I, Terpinč P, Boban M. Polyphenolic profile, antioxidant properties and antimicrobial activity of grape skin extracts of 14 *Vitis vinifera* varieties grown in Dalmatia (Croatia). *Food Chem.* 2010; 119:715–723.
42. Mudnić I, Modun D, Rastija V, Vuković J, Brizic I, Katalinić V, Kozina B, Medic-Sarić M, Boban M. Antioxidative and vasodilatory effects of phenolic acids in wine. *Food Chem.* 2010; 119:1205–1210.

*Primljeno 9. siječnja 2018.*